

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
(PCT36条及びPCT規則70)

REC'D 08 JUL 2004

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 YHA0332-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/09180	国際出願日 (日.月.年) 18.07.2003	優先日 (日.月.年) 22.07.2002
国際特許分類(IPC)	Int.Cl ¹ C07K 14/47, C12N 15/12, C12N 5/10, C07K 16/18, C12Q 1/68	
出願人(氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I ☒ 国際予備審査報告の基礎
II ☐ 優先権
III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV ☒ 発明の単一性の欠如
V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI ☐ ある種の引用文献
VII ☐ 国際出願の不備
VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 19.11.2003	国際予備審査報告を作成した日 14.06.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 齊藤真由美 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4B 8931

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
☐ 明細書 第 _____ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
☐ 明細書 第 _____ ページ、付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、出願時に提出されたもの
☐ 請求の範囲 第 _____ 項、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
☐ 請求の範囲 第 _____ 項、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
☐ 請求の範囲 第 _____ 項、付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
☐ 図面 第 _____ ページ/図、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
☐ 図面 第 _____ ページ/図、付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1-9に記載された発明は、配列番号2、4、6、8、10、12のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるポリペプチド又は該ポリペプチドを利用した方法に係る発明であるが、これらのアミノ酸配列からなるポリペプチドは、共通な構造を有するとはいえず、また、慢性関節リウマチの滑膜組織においては、新規であるとは認められないので、請求の範囲1-9に記載された発明は、配列番号2、4、6、8、10、12のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドに関連する6つの発明群に区分され、当該発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

国際予備審査機関が発明の単一性の要件を満たすと考える範囲は、次のとおりである。
請求の範囲1-5、7、9に記載された発明のうち、配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に関連する発明の部分。

国際調査予備審査機関が主要な発明に関すると考える国際出願の部分、次のとおりである。
請求の範囲1-5、7、9に記載された発明のうち、配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質に関連する発明の部分。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲

に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	6	有
	請求の範囲	1-5, 7-9	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO 01/32910 A1
 文献2: WO 00/42070 A1
 文献3: WO 01/55301 A2

1. 請求の範囲1-5, 7-9に係る発明は、国際調査で引用された文献1-3より進歩性を有しない。

(1) 文献1に記載の分泌タンパク質を慢性関節リウマチのような自己免疫疾患の診断のために使用することが記載されている。

文献1の配列番号111のアミノ酸配列は、本願の配列番号2のアミノ酸配列の76位~357位に完全に一致するものである。当業者であれば、更にクローニングを行い、N末端部分の配列を決定することは容易になし得ることである。そして、得られたタンパク質を慢性関節リウマチの診断に使用することもまた、格別な困難性を有するものとは認められない。

(2) 文献2には、疾患に関連した炎症を引き起こすサイトカインを発見する必要性が存在し、そのサイトカインの抗体などのアンタゴニストは、そのサイトカインをダウンレギュレートすることができる旨記載されている。そして、Zalpha12は、炎症応答に関与するサイトカインであり、Zalpha12のアンタゴニストは、炎症を軽減するために使用することが記載されている。炎症により特徴付けられる疾病として、慢性関節リウマチが記載されている。

文献2には、サイトカインであるZalpha12は、炎症性疾患において、炎症を引き起こすものであることが記載されていることを考慮すれば、慢性関節リウマチのような炎症性疾患において、文献2に記載のZalpha12は、発現しているものであるから、このサイトカインの発現を疾病の検査に使用することは、当業者が容易になし得ることである。

なお、文献2の配列番号4に記載のアミノ酸配列は、本願の配列番号2のアミノ酸配列の70位~357位に完全に一致するものである。当業者であれば、さらにクローニングを行い、N末端部分の配列を決定することも、格別の困難性を有するものとも認められない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

(3) 文献3に記載のタンパク質を慢性関節リウマチのような自己免疫疾患の診断のために使用することが記載されている ([462] 参照)。

文献3の配列番号1512のアミノ酸配列の15位～222位は、本願の配列番号10のアミノ酸配列の24位～231位に完全に一致するものである。文献3の配列番号1512のアミノ酸配列の15位～222位は、本願の配列番号12のアミノ酸配列の4位～211位に完全に一致するものである。当業者であれば、さらにクローニングを行い、N末端部分及びC末端部分の配列を決定することは、容易になし得ることである。そして、得られたタンパク質を慢性関節リウマチの診断に使用することもまた、格別な困難性を有するものとは認められない。

2. 請求の範囲6に係る発明について:

請求の範囲6に記載された発明は、国際調査報告に記載された何れの文献にも開示されておらず、新規性及び進歩性を有する。特に、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含み、しかも慢性関節リウマチ患者において発現が増強するポリペプチドに結合する抗体は、何れの文献にも開示されていない。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/009180



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference YHA0332-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/009180	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 July 2003 (18.07.2003)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 22 July 2002 (22.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/47, C12N 15/12, 5/10, C07K 16/18, C12Q 1/68		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 November 2003 (19.11.2003)	Date of completion of this report 14 June 2004 (14.06.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP2003/009180

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP2003/009180

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

The inventions that are set forth in claims 1-9 pertain to polypeptides that comprise one of the amino acid sequences set forth in SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10 and 12, or to methods that employ said polypeptides; however, the polypeptides that comprise these amino acid sequences cannot be said to have a common structure, and the polypeptides that are expressed in the synovial tissue of patients suffering from rheumatoid arthritis cannot be considered to be novel. Thus, the inventions that are set forth in claims 1-9 can be divided into six groups of inventions related to the different polypeptides that comprise one of the amino acid sequences set forth in claims 2, 4, 6, 8, 10 and 12; therefore, these groups of inventions cannot be considered to be a group of inventions that is so linked as to form a single general inventive concept.

The International Preliminary Examining Authority considers the following portions of the international application to conform with the requirement of unity of invention:

The portions of the inventions set forth in claims 1-5, 7 and 9 which pertain to proteins comprising the amino acid sequence that is set forth in SEQ ID NO: 2.

The International Preliminary Examining Authority considers the following portions of the international application to pertain to the main invention:

The portions of the inventions set forth in claims 1-5, 7 and 9 which pertain to proteins comprising the amino acid sequence that is set forth in SEQ ID NO: 2.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	6	YES
	Claims	1-5, 7-9	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO 01/32910 A1

Document 2: WO 00/42070 A1

Document 3: WO 01/55301 A2

1. The inventions that are set forth in claims 1-5 and 7-9 do not involve an inventive step in the light of documents 1-3 cited in the international search report.

(1) Document 1 discloses the feature of using the secretory protein that is disclosed therein to diagnose autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

The amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 111 disclosed in document 1 corresponds perfectly to amino acids 76-357 in the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 2 set forth in the present application, and a person skilled in the art could easily further clone this sequence in order to determine the sequence in the N-terminal portion thereof. In addition, it is not considered to be especially difficult to use the obtained protein in the diagnosis of rheumatoid arthritis.

(2) Document 2 indicates that it is necessary to discover the cytokines which contribute to disease-related inflammation, that antagonists such as antibodies against the cytokines are capable of down-regulating the cytokines, that Zalpha 12 is a cytokine which is involved

in the inflammatory response, and that antagonists against Zalpha 12 can be used to lessen inflammation. In addition, document 2 indicates that rheumatoid arthritis is an inflammatory disease.

Document 2 indicates that the cytokine Zalpha 12 causes the inflammation associated with inflammatory diseases; therefore, it is thought that inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis cause the expression of Zalpha 12. Therefore, it would be easy for a person skilled in the art to use the expression of this cytokine to test for such diseases.

Furthermore, the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 4 disclosed in document 2 corresponds perfectly to amino acids 70-357 in the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 2 set forth in the present application, and it is not considered to be especially difficult for a person skilled in the art to further clone this sequence in order to determine the sequence in the N-terminal portion thereof.

(3) Document 3 discloses the feature of using the protein that is disclosed therein to diagnose autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (refer to paragraph [462]).

Amino acids 15-222 in the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 1512 disclosed in document 3 correspond perfectly to amino acids 24-231 in the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 10 set forth in the present application, and amino acids 15-222 in the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 1512 disclosed in document 3 correspond perfectly to amino acids 4-211 in the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 12 set forth in the present application. A person skilled in the art could easily further clone the sequence in order to determine the sequences in the N-terminal portion and the C-terminal portion thereof. In addition, it is not considered to be especially difficult to use the

obtained protein in the diagnosis of rheumatoid arthritis.

2. Claim 6

The invention that is set forth in claim 6 is not disclosed in any of the documents that are cited in the international search report; therefore it is novel and involves an inventive step. Specifically, antibodies that bind to polypeptides containing the amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 4, which exhibit heightened expression levels in patients that suffer from rheumatoid arthritis, are not disclosed in any of the documents.